

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dejan Blažević

Akutni kolecistitis u trudnoći

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastrointestinalnu kirurgiju Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr.sc. Gorana Augustina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Popis i objašnjenje kratica:

ALT	- alanin-aminotransferaza
AST	- aspartat-aminotransferaza
BMI	- engl. body mass index
CCK	- kolecistokinin
CRP	- C-reaktivni protein
EAES	- engl. European Association for Endoscopic Surgery
ERCP	- endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija
ESR1	- engl. estrogen receptor 1
ETCO2	- engl. end-tidal CO2
FDA	- engl. The US Food and Drug Administration
HDL	- engl. high-density lipoprotein
HMG-CoA	- hidroksimetilglutaril koenzim A
LDL	- engl. low-density lipoprotein
MRCP	- engl. magnetic resonance cholangiopancreatography
NPC1L1	- engl. Niemann-Pick C1 like 1 protein
NSAIDs	- engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs
PICC	- engl. peripherally inserted central catheters
SAGES	- engl. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgery
UZV	- ultrazvuk

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. PATOFIZIOLOGIJA.....	3
5. KLINIČKA SLIKA.....	5
6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	6
6.1. Hyperemesis gravidarum.....	7
6.2. Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis sindrom).....	7
7. DIJAGNOSTIKA.....	8
7.1. Laboratorijski parametri.....	8
7.2. Transabdominalni ultrazvuk.....	8
7.3. Endoskopski ultrazvuk.....	9
7.4. MRCP.....	9
8. KONZERVATIVNO LIJEČENJE.....	10
8.1. Totalna parenteralna prehrana.....	10
8.2. Dijeta.....	10
8.3. Analgezija.....	11
8.4. Antikolinergički spazmolitici.....	11
8.5. Antibiotici.....	11
8.6. Ursodeoksikolična kiselina.....	12
8.7. Perkutana bilijarna drenaža.....	12
9. KIRURŠKO LIJEČENJE.....	13
9.1. Preporuke za kirurško liječenje u općoj populaciji.....	13
9.2. Indikacije u trudnoći.....	13
9.3. Laparoskopska naspram otvorene kolecistektomije.....	14
10. KIRURŠKA TEHNIKA.....	16
10.1. Otvorena kolecistektomija.....	16
10.2. Laparoskopska kolecistektomija.....	16
10.2.1. Pneumoperitoneum.....	16
10.2.2. Treći trimestar.....	17

10.2.3. Otvorena (Hasson) tehnika.....	18
10.2.4. Laparolift.....	19
11. PERIOPERATIVNA PRIPREMA.....	20
11.1. Intraoperativni CO2 monitoring.....	20
11.2. Fetalni srčani monitoring.....	20
11.3. Tromboprofilaksa.....	20
11.4. Tokoliza.....	21
11.5. Folna kiselina.....	22
12. SPECIFIČNA RAZMATRANJA.....	23
12.1. Simptomatska kolelitijaza u trudnica sa diabetes mellitusom.....	23
12.2. Spontana perforacija bilijarnog trakta.....	23
12.3. Kirurške specifičnosti u postpartalnom razdoblju.....	24
13. PROGNOZA.....	25
13.1. Fetalni ishod.....	25
13.2. Maternalni ishod.....	25
14. ZAHVALE.....	26
15. LITERATURA.....	27
16. ŽIVOTOPIS.....	32

1. SAŽETAK

Akutni kolecistitis u trudnoći

Dejan Blažević

Incidencija akutnog kolecistitisa tijekom trudnoće je 1 na 1600 – 10000 trudnoća, a 40% trudnica sa simptomatskom kolelitijazom zahtijeva kolecistektomiju tijekom trudnoće. Kolelitijaza je češća u žena nego muškaraca, što ide u prilog trudnoći kao jednom velikom rizičnom faktoru za razvoj žučnih kamenaca. Multiparitet je rizični čimbenik za kolelitijazu jer hormonske promjene direktno utječu na formiranje žučnih kamenaca. Progesteron relaksira glatku muskulaturu žučnog mjehura što dovodi do staze žuči, a estrogen povećava hepatsku sekreciju kolesterola u žuč i time dovodi do kolesterolske hipersaturacije žuči. Simptomi bolesti žučnog mjehura tijekom trudnoće su isti kao i kod žena koje nisu trudne. U trudnoći se javlja fiziološka leukocitoza do 20000, pa to predstavlja poteškoću u dijagnostici jer leukocitoza do 20000 nema dijagnostičku vrijednost. Indikacija za konzervativno liječenje je odgađanje kolecistektomije do drugog trimestra zbog manje incidencije spontanog pobačaja nego u prvom trimestru, iako konzervativnim liječenjem je povećan rizik za maternalnu malnutriciju i zastoj u fetalnom rastu zbog smanjenog majčinog oralnog unosa hrane, što povećava rizik za spontani pobačaj i prijevremeni porod. Konzervativno liječenje simptomatske kolelitijaze u trudnoći često vodi do suboptimalnih kliničkih ishoda. Majčina bolest može predstavljati veću prijetnju za fetus nego kirurško liječenje. Fetalni mortalitet je viši poslije konzervativnog liječenja nego poslije laparoskopske kolecistektomije. Nema značajne razlike u maternalnom i fetalnom ishodu kad se uspoređuju otvorena i laparoskopska kolecistektomija. Dok laparoskopska kolecistektomija u trudnica osigurava sve prednosti laparoskopske kirurgije kao što su značajno smanjenje trajanja hospitalizacije, smanjena upotreba anestetika, brži oporavak prema regularnoj prehrani i smanjena manipulacija uterusom. Prognoza poslije kolecistektomije tijekom trudnoće je odlična.

Ključne riječi: akutni kolecistitis, kolelitijaza, trudnoća, konzervativno liječenje, kolecistektomija

2. SUMMARY

Acute cholecystitis in pregnancy

Dejan Blažević

The Incidence of acute cholecystitis during pregnancy is 1 in 1,600-10,000 pregnancies, and 40% of pregnant patients with symptomatic cholelithiasis require cholecystectomy during pregnancy. Cholelithiasis is more common in women than men, which supports the pregnancy as one major risk factor for the development of gallstones. Multiparity is risk factor for cholelithiasis due to hormonal changes that directly influence on gallstone formation. Progesterone relaxes the smooth muscle of the gallbladder which leads to stasis of bile, and estrogen increases the hepatic secretion of cholesterol in the bile and thus leads to cholesterol-supersaturated bile. The symptoms of gallstone disease during pregnancy are the same as in nonpregnant patients. The difficulty in establishing the diagnosis is physiologic leukocytosis up to 20,000 at labor in normal pregnancy and is not diagnostic. Indication for conservative treatment is the delay of cholecystectomy until the second trimester because of decreased spontaneous abortion rate compared to the first trimester. However, conservative treatment presents an increased risk of maternal malnutrition and intrauterine growth restriction due to reduced maternal oral intake of food, which increases the risk of miscarriage and premature birth. Conservative treatment of symptomatic cholelithiasis in pregnant women often leads to suboptimal clinical outcomes. Maternal illness may pose a greater threat to the fetus than surgery. Fetal mortality is higher after conservative treatment than after laparoscopic cholecystectomy. There are no significant differences in maternal and fetal outcomes when comparing open and laparoscopic cholecystectomy. Laparoscopic cholecystectomy in pregnant women provides all the advantages of laparoscopic surgery as well as a significant reduction in the duration of hospitalization, reduced use of anesthetics, faster recovery to a regular diet and reduced manipulation of the uterus. Prognosis after cholecystectomy during pregnancy is excellent.

Keywords: acute cholecystitis, cholelithiasis, pregnancy, conservative treatment, cholecystectomy

3. UVOD

Otkriće Von Recklinghausena iz prošlog stoljeća da je 90% žena sa kolelitijazom bilo barem jedanput u životu trudno i Courvoiserovi obdukcijски nalazi da žene tri puta češće imaju žučne kamence od muškaraca, idu u prilog trudnoći kao jednom velikom rizičnom faktoru za razvoj kolelitijaze [1]. Najčešći uzrok bolesti bilijarnog sustava u trudnoći su žučni kamenci. Incidencija bolesti bilijarnog sustava u trudnoći je 0,05-0,3% [2-4], a 3,5-10% trudnica ima asimptomatsku kolelitijazu. Incidencija akutnog kolecistitisa tijekom trudnoće je 1 na 1600 – 10000 trudnoća [5-7], a 40% trudnica sa simptomatskom kolelitijazom zahtijeva kolecistektomiju tijekom trudnoće [8-10]. Mikrolitijaza, potencijalni prekursor za razvoj žučnih kamenaca, nalazi se u do 30 % žena tijekom trudnoće, a žučne kamence razviju od 2% do 4% trudnica [11,12], što govori da se ne razvije svaka mikrolitijaza u žučne kamence. Mikrolitijaza u trudnoći se sastoji od nakupina kolesterolskih kristala i smatra se da je ona inicijalni korak u formiranju žučnih kamenaca. Većina žučnih kamenaca je asimptomatsko tijekom trudnoće [11-14], iako je kolelitijaza uzrok kolecistitisa u više od 90% slučajeva. Također, komplikacije žučnih kamenaca su drugo najčešće neginekološko stanje koje zahtijeva kirurško liječenje tijekom trudnoće sa 1 do 8 kolecistektomija na 10000 trudnoća [15]. Incidencija kolelitijaze u trudnica, koje su rutinski bile na opstetričkom ultrazvučnom pregledu, je 3,5-12% nasuprot 1,3% kontrola koje nisu trudne [12, 14], što govori da je trudnoća rizični čimbenik za nastanak žučnih kamenaca. Multiparitet je rizični čimbenik za kolelitijazu jer hormonske promjene direktno utječu na formiranje žučnih kamenaca [16]. Povećana sekrecija i razina progesterona tijekom drugog i trećeg trimestra vode do relaksacije glatkih mišićnih vlakana i time dolazi do dilatacije žučnog mjehura i staze žuči [17]. Kod starijih trudnica sa multiparitetom je incidencija asimptomatske kolelitijaze viša, dok su mlađe trudnice sa multiparitetom sklonije simptomatskoj kolelitijazi [18]. Pretilost (BMI ≥ 30 kg/m²) i diabetes mellitus u trudnoći su također značajni rizični faktori za razvoj žučnih kamenaca. Inzulinska rezistencija, koja se povećava sa povećanjem BMI-a, je jedan od mogućih mehanizama koji

povezuje pretilost i žučne kamence [19]. Korištenje oralnih kontraceptiva je još jedan rizični faktor za razvoj žučnih kamenaca. Upravo zbog snažne povezanosti oralnih kontraceptiva i razvoja žučnih kamenaca, svaka trudnica, koja je uzimala oralne kontraceptive, trebala bi biti podvrgnuta ultrazvučnom pregledu žučnog mjehura [18].

4. PATOFIZIOLOGIJA

Epidemiološka i klinička istraživanja su pokazala da su kolesterolski žučni kamenci češći u žena nego u muškaraca, i ova spolna razlika započinje pubertetom i proteže se kroz cijelo reproduktivno razdoblje žene [20]. Ova razlika se može objasniti time što je trudnoća povezana sa povećanim postotkom kolne kiseline, povećanom sekrecijom kolesterola, povećanom razinom žučnih kiselina u žučnom mjehuru, smanjenom enterohepatičkom cirkulacijom i smanjenim postotkom kenodeoksikolne kiseline [21]. Progesteron relaksira glatku muskulaturu žučnog mjehura što dovodi do staze žuči i time povećava rizik za kolelitijazu i akutni kolecistitis [22]. Estrogen također povećava rizik za kolelitijazu i žučne kamence jer povećava litogenezu tako što povećava hepatičku sekreciju kolesterola u žuč i time dovodi do kolesterolske hipersaturacije žuči. Visoke razine estrogena mogu smanjiti motilitet žučnog mjehura [23], što znači da i estrogen i progesteron dovode do hipomotiliteta žučnog mjehura. Kako razina hormona linearno raste sa trajanjem gestacije, tako je najveći rizik za nastajanje žučnih kamenaca u trećem trimestru. Studije su pokazale da visoka razina estrogena povećava aktivnost 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze; enzima bitnog za hepatičku biosintezu kolesterola, i pod dijetom sa visokim sadržajem kolesterola [24]. Također je otkriveno da visoke doze estrogena povećavaju intestinalnu absorpciju kolesterola tako što povećavaju ekspresiju intestinalnog sterolskog transportnog NPC1L1 proteina preko intestinalnog ESR1 metaboličkog puta [25]. Estrogen može smanjiti plazmatsku razinu LDL kolesterola i povećati razinu HDL kolesterola. Smanjenje plazmatskog LDL-a je rezultat povećane ekspresije hepatičkog LDL receptora, pa bi povećani unos LDL-a u jetru mogao dovesti do povećane sekrecije kolesterola u žuč [26]. Sva ova opažanja idu u prilog estrogenu kao važnom čimbeniku u patogenezi žutih kolesterolskih žučnih kamenaca, koji su najčešći u trudnoći. Inzulinska rezistencija je također bitna za nastajanje žučnih kamenaca, točan mehanizam kojim inzulinska rezistencija dovodi do nastajanja kamenaca nije jasan. Formiranje kolesterolskih žučnih kamenaca zahtjeva nekoliko patogenetskih čimbenika,

uključujući hipersaturaciju žuči kolesterolom i smanjeni motilitet žučnog mjehura. Hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija bi mogli utjecati na ove patogenetske čimbenike. Hiperinzulinemija ima direktan utjecaj na jetreni lipidni metabolizam, tako što povećava sintezu kolesterola preko povećanja aktivnosti HMG-CoA reduktaze [27] i povećanjem jetrenog unosa LDL kolesterola [28]. Inzulinska rezistencija je povezana i sa smanjenom serumskom koncentracijom HDL kolesterola, što je poznati rizični čimbenik za razvoj žučnih kamenaca [29]. Inzulin inhibira bazalni i kolecistokininom stimulirani motilitet žučnog mjehura, a dokumentiran je dismotilitet žučnog mjehura kod pacijenata sa kliničkom dijagnozom diabetes mellitusa tip II [30]. Kod diabetičara je povećan i kolesterolski saturacijski indeks u odnosu na zdravu populaciju [31]. I hiperglikemička i euglikemička hiperinzulinemija dovode do inhibicije CCK-stimuliranog motiliteta žučnog mjehura [30] što se može objasniti time što inzulin regulira Na-K pumpu, pa time može negativno utjecati na ionsku i osmotsku homeostazu glatkih mišićnih stanica uključujući i miocite žučnog mjehura [32]. Inzulinska rezistencija i u odsutnosti pretilosti može dovesti do formiranja žučnih kamenaca mehanizmom dismotiliteta žučnog mjehura i promijenjenom bilijarnom lipidnom sekrecijom [33], dok pretilost može dovesti do nastanka žučnih kamenaca povišenom razinom serumskih lipida i promijenama u stijenki žučnog mjehura. Glatke mišićne stanice stijenke žučnog mjehura imaju povišen kolesterol i kolesterol/fosfolipidni omjer [34]. Zanimljivo je što se dosta žučnih kamenaca otopi u prvom mjesecu poslije porođaja. Stopa nestanka kolelitijaze i mikrolitijaze je 15-28% odnosno 39-68 % [11, 35]. Zapažanje o spontanom nestanku kamenaca poslije porođaja je češće kod starijih žena [11].

5. KLINIČKA SLIKA

Simptomi bolesti žučnog mjehura tijekom trudnoće su isti kao i kod žena koje nisu trudne [12, 13]. Sljedeće može sugerirati na bilijarne kolike ili akutni kolecistitis:

- Pacijenti sa prijašnjim epizodama bilijarnih kolika ili akutnog kolecistitisa
- Pacijenti sa dijagnosticiranim žučnim kamencima
- Mučnina, dispepsija, intolerancija masne hrane
- Povraćanje (50% pacijenata)
- Abdominalna bol u desnom hipohondriju ili epigastriju
- Bol koja se širi u leđa oko desne skapule

Tijekom kliničkog pregleda možemo pronaći nekoliko kliničkih znakova koji mogu upućivati na akutni kolecistitis:

- Izravna abdominalna osjetljivost u desnom gornjem kvadrantu. Zbog drugačije lokalizacije povećanog uterusa i žučnog mjehura, ovaj simptom nije pouzdan u trudnoći.
- Murphyjev znak (inspiratorni zastoј tijekom duboke palpacije ispod desnog rebrenog luka) se rjeđe javlja kod trudnih pacijenata, ali upućuje na akutni kolecistitis [36].
- Rigidnost abdominalne muskulature se javlja samo kod perforacije žučnog mjehura i bilijarnog peritonitisa. Rigidnost abdomena je važan indikator peritonitisa tijekom trudnoće, ali povećan laksitet abdomena u kasnoj trudnoći može prekriti klasične znakove peritonitisa [37].
- Febrilitet i tahikardija se promjenljivo manifestiraju, što više bolest napreduje oni su izraženiji, ali nisu osjetljivi znakovi.

6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Mnogo je bolesti koje se mogu prezentirati sa boli u gornjem desnom kvadrantu, ali mnoge od njih se mogu lako isključiti dobrom anamnezom i kliničkim pregledom. Bolesti koje ulaze u diferencijalnu dijagnozu akutnog kolecistitisa su:

- Akutni apendicitis
- Akutni hepatitis
- Akutna masna jetra u trudnoći
- Dijafragmalni infarkt miokarda
- Embolija pluća
- HELLP sindrom
- Hepatički hematom
- Hepatički malignitet
- Hepatitis
- Herpes zoster
- Hyperemesis gravidarum
- Karcinom kolona (desna fleksura)
- Kolangitis
- Koledokolitijaza
- Nefrolitijaza
- Pankreatitis
- Peptički ulkus
- Perforacija peptičkog ulkusa
- Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis sindrom)
- Pijelonefritis
- Pleuralni izljev
- Pneumonija
- Preeklampsija ili eklampsija
- Prijelom rebra
- Radikulopatija

6.1. Hyperemesis gravidarum

Hyperemesis gravidarum se može definirat kao perzistentno povraćanje sa gubitkom većim od 5 % tjelesne težine prije trudnoće i ketonurijom [38]. Pojavljuje se u 0,5-1,5 % trudnoća [38, 39], i češće je kod nuliparitetnih žena, koje su sklonije kolelitijazi i kolecistitisu, nego kod multiparitetnih žena [40]. Hyperemesis gravidarum dovodi do dehidracije i obično je potrebna hospitalizacija zbog intravenske nadoknade tekućine. Javlja se u prvom trimestru trudnoće sa jakim mučninom i povraćanjem. Žutica nije česta, i ako se pojavi nije povezana sa abdominalnom boli i febrilitetom, a biokemijski jetreni testovi su često abnormalni. Kod povišenja aminotransferaza, karakteristično je da razina ALT značajno prekorači razinu AST, što je uobičajno kod jetrenih bolesti koje nisu povezane sa alkoholizmom i cirozom [41]. Kod pojave žutice, trebalo bi istražiti mogućnost medikamentnog oštećenja jetre. Biopsija jetre nije potrebna za potvrdu dijagnoze. Trudnoće komplicirane sa hyperemesis gravidarum su povezane sa prolaznim hipertiroidizmom, koji obično zahtjeva nespecifičnu terapiju [40]. Simptomi hyperemesis gravidarum se obično povuku prije početka drugog dijela trudnoće bez obzira na terapiju.

6.2. Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis sindrom)

Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis sindrom) je rezultat rane bakteriemije ili retroperitonealne limfatičke diseminacije infekcijom Chlamydia trachomatis, ili rezultat gonokokne zdjelične infekcije [42]. Sindrom se najčešće javlja u drugom ili trećem trimestru i puerperiju kod mladih žena. Upala u desnom gornjem kvadrantu abdomena stvara perihepatičke adhezije. Mučnina, štućanje i vrućica se povremeno javljaju. Kliničkim pregledom možemo pronaći osjetljivost ispod desnog rebrenog luka, a pregled zdjelice može biti uredan, ili pokazat znakove cervicitisa ili zdjelične upalne bolesti. Biokemijski jetreni testovi i kolecistogram su prolazno abnormalni. U prilog dijagnozi ide nedavna zdjelična infekcija, iako sindrom može biti uzrokovan asimptomatskom infekcijom, izolacija gonokoka iz cerviksa i poboljšanje na odgovarajuću antibiotsku terapiju [42].

7. DIJAGNOSTIKA

7.1. Laboratorijski parametri

U trudnoći se javlja fiziološka leukocitoza do 20000, pa to predstavlja poteškoću u dijagnostici jer leukocitoza do 20000 nema dijagnostičku vrijednost. Samo granulocitoza sa skretanjem ulijevo indicira na bakterijsku infekciju. Povišenje C-reaktivnog proteina (CRP) je značajno, i možemo očekivati bakterijsku infekciju kod vrijednosti viših od 40. Eritrocitna sedimentacija je fiziološki povišena, što također nije pouzdan upalni parametar u trudnoći [43]. Serumski bilirubin i transaminaze mogu biti povišene kao i kod žena koje nisu trudne. Serumna alkalna fosfataza nije korisna u dijagnostici jer je estrogen fiziološki povisuje i do dva puta u trudnoći. Serumna amilaza je povišena prolazno u do 33% slučajeva.

7.2. Transabdominalni ultrazvuk

Uspješnost prikaza žučnog mjehura transabdominalnim ultrazvukom u trudnoći je 97% [18,44], a 2,5% pacijenata kod kojih se ne može prikazati žučni mjehur imaju već dijagnosticiran kronični kolecistitis sa kontrahiranim žučnim mjehurom i zadebljanom stjenkom žučnog mjehura [18, 45]. Mikrolitijaza, koja je prekursor za formiranje žučnih kamenaca, se također može prikazati UZV-om [46]. Karakteristike koje nalazimo ultrazvučnim pregledom kod akutnog kolecistitisa su:

- Žučni kamenci
- Zadebljanje stijenke žučnog mjehura (>3 mm)
- Perikolecistična tekućina
- Ultrazvučni Murphjev znak (žarišna osjetljivost ispod ultrazvučne sonde pozicionirane iznad žučnog mjehura)

Sljedeće karakteristike prikazane ultrazvukom nalazimo kod opstrukcije duktusa koledokusa, što je bitno zbog drugačijeg terapijskog pristupa u odnosu na terapiju akutnog kolecistitisa:

- Promjer duktusa koledokusa veći od 7 mm
- Dilatacija intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova
- Žučni kamenci manji od promjera duktusa cistikusa

7.3. Endoskopski ultrazvuk

Endoskopski ultrazvuk se koristi za koledokolitijazu, i to rijetko za postavljanje konačne dijagnoze kamenaca u duktusu koledokusu, već najčešće za planiranje terapijskog zahvata prije ERCP-a i za potvrdu uspješnosti ekstrakcije kamenaca sfinkterotomijom.

7.4. MRCP

MRCP je indiciran kod dilatacije intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova; verificiranih ultrazvukom, jer time diferenciramo koledokolitijazu od kompresije duktusa koledokusa u Mirizzijevom sindromu. Zbog prekrivenog pankreasa crijevima, ultrazvukom ne možemo dobro prikazati pankreas, pa MRCP-om možemo bolje prikazati edem pankreasa, upalu peripankreasnog tkiva i opstrukciju pankreasnog duktusa, što su sve komplikacije žučnih kamenaca.

8. KONZERVATIVNO LIJEČENJE

Poznato je da postoji značajna razlika između bilijarnih kolika i akutnog kolecistitisa. Za dijagnozu bilijarnih kolika je potrebna bol u gornjem desnom kvadrantu i ultrazvučni nalaz žučnih kamenaca uz odsustvo ultrazvučnih znakova upale žučnog mjehura. Tradicionalno se koristi prvo konzervativno liječenje, pogotovo kod bilijarnih kolika. Indikacija za konzervativno liječenje je odgađanje kolecistektomije do drugog trimestra jer incidencija spontanog pobačaja poslije otvorene kolecistektomije je 12% u prvom trimestru, a 5,6% u drugom trimestru [47]. Dok je incidencija prijevremenog porođaja 0% u drugom trimestru u odnosu od 40% tijekom trećeg trimestra [47]. Iako, odgađanje kirurškog liječenja u pacijenata sa simptomatskom kolelitijazom može dovesti do komplikacija kolelitijaze kao što su akutni kolecistitis i akutni pankreatitis. Također konzervativnim liječenjem je povećan rizik za maternalnu malnutriciju i zastoje u fetalnom rastu zbog smanjenog majčinog oralnog unosa hrane, što povećava rizik za spontani pobačaj i prijevremeni porod [13, 48].

8.1. Totalna parenteralna prehrana

Totalna parenteralna prehrana je učinkovita alternativa kirurškom liječenju kroničnog kolecistitisa u drugom i trećem trimestru trudnoće [49]. Rast fetusa zahtjeva u parenteralnoj prehrani majke esencijalne masne kiseline i aminokiseline za razvoj i sazrijevanje vitalnih organa kao što su mozak i pluća. PICC kateter se često koristi u rizičnoj populaciji kao što su trudnice zbog manje učestalosti velikih komplikacija i relativne lakoće postavljanja u odnosu na centralni venski kateter [50].

8.2. Dijeta

Dijeta sa niskim udiom masnoća je esencijalna. Potrebno je smanjiti unos hrane bogate kolesterolom kao što je hrana životinjskog podrijetla (npr.

crveno meso, svinjetina) i povećati unos voća i vlakana, što sve dovodi do prirodnog smanjivanja abnormalne koncentracije žučnih kiselina.

8.3. Analgezija

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs) su prvi izbor u simptomatskoj terapiji boli:

- Ibuprofen 400-600 mg, 3 puta na dan
- Naproksen 250 mg, do 4 puta na dan
- Diklofenak 25-50 mg, do 3 puta na dan

Povećan rizik od spontanog pobačaja i malformacija nisu dokazani za upotrebu NSAIDs u ranom razdoblju trudnoće, dok izlaganje NSAIDs poslije 30-og tjedna gestacije je povezano sa povećanim rizikom za oligohidramnion i prijevremeno zatvaranja fetalnog duktusa arteriosusa. Ibuprofen je lijek prvog izbora. Paracetamol i slabi opioidi, kao što je kodein, mogu se koristiti za ublažavanje boli, ako postoji intolerancija NSAIDs ili ako su kontraindicirani kao kod pacijenata sa peptičkim ulkusom.

8.4. Antikolinergički spazmolitici

Diciklomin spada u kategoriju FDA tip B lijekova, što znači da se može koristiti kod trudnica ako je potreban. Diciklomin se luči u majčino mlijeko, pa može djelovati na dojenče, i može smanjiti produkciju majčinog mlijeka.

8.5. Antibiotici

Penicilini i cefalosporini su u FDA kategoriji B lijekova, pa su lijekovi prvog izbora u trudnoći ampicilin i sulbaktam ili cefoksitin/cefuroksim. Antibiotici se obično upotrebljavaju dok pacijent ne postane afebrilan i dok parametri upale ne budu normalnih vrijednosti.

8.6. Ursodeoksikolična kiselina

Ursodeoksikolična kiselina može otopiti žučne kamence tako što mijenja sastav žuči, i koristi se za ovu indikaciju kod pacijenata koji nisu trudni. Kod trudnica se koristi u liječenju intrahepatične kolestaze, a sigurnost i efikasnost ursodeoksikolične kiseline za liječenje žučnih kamenaca tijekom trudnoće nije još utvrđena [51].

8.7. Perkutana bilijarna drenaža

Trudnice, sa rekurentnim bilijarnim kolikama u prvom i trećem trimestru ili visoko rizični pacijenti, mogu biti liječene sa perkutanom transhepatičnom bilijarnom drenažom. Najveći nedostaci ove procedure su komplikacije (curenje žuči, ozljeda žučnih vodova i abdominalni apsces) [52]. Iako pacijenti rađaju bez neonatalnih komplikacija i zatim se postpartalno podvrgnu laparoskopskoj kolecistektomiji, nema dovoljno podataka za preporuku rutinskog izvođenja ove procedure [53].

9. KIRURŠKO LIJEČENJE

9.1. Preporuke za kirurško liječenje u općoj populaciji

Rana kolecistektomija je metoda izbora u liječenju akutnog kolecistitisa. Prednosti rane otvorene kolecistektomije, u odnosu na kasnu, su manji gubitak krvi, kraće trajanje operacije, manja učestalost komplikacija i kraći boravak u bolnici [17, 54]. Dok su prednosti rane laparoskopske kolecistektomije brži oporavak, kraći boravak u bolnici i manja cijena ukupnog liječenja [55]. Rana laparoskopska kolecistektomija je sada prihvaćena kao sigurna procedura za rutinsko izvođenje jer početne pretpostavke o povećanom riziku za oštećenje žučnih vodova nisu potvrđene [56]. Prema smjernicama iz Tokija [57] postoje tri stupnja težine akutnog kolecistitisa:

- Blagi (stupanj I): rana laparoskopska kolecistektomija je prvi izbor liječenja.
- Umjereni (stupanj II): Rana kolecistektomija se može izvoditi. Međutim, ako pacijenti imaju jaku lokalnu upalu, rana drenaža (perkutana ili kirurška) žučnog mjehura je indicirana. Zbog težine izvođenja rane kolecistektomije, konzervativno liječenje i odgađanje kolecistektomije je potrebno.
- Teški (stupanj III): Potrebno je hitno liječenje disfunkcije organa i teške lokalne upale žučnog mjehura drenažom i/ili kolecistektomijom. Elektivnu kolecistektomiju potrebno je izvesti kasnije.

9.2. Indikacije u trudnoći

Najčešći uzroci bilijarnog kirurškog liječenja tijekom trudnoće su ponavljajuće bilijarne kolike u 37-70% slučajeva, praćene akutnim kolecistitisom u 20-32% slučajeva, koledokolitijaza u 7% i akutni bilijarni pankreatitis u 3% slučajeva [9, 58]. Konzervativno liječenje simptomatske kolelitijaze u trudnoći često vodi do suboptimalnih kliničkih ishoda. Majčina bolest može predstavljat veću prijetnju za fetus nego kirurško liječenje. Incidencija relapsa bolesti tijekom

trudnoće je 31-38% za akutni kolecistitis, pacijenti u drugom trimestru imaju najvišu incidenciju relapsa, pa u prvom, i onda u trećem trimestru [59, 60]. Također pacijenti liječeni konzervativno imaju višu incidenciju relapsa (40-92%) [61, 62] i teži oblik bolesti sa svakim relapsom [59]. Većina pacijenata koji nisu podvrgnuti antepartalnoj i ranoj postpartalnoj kolecistektomiji imaju često ponavljajuće simptome bolesti i do 3 mjeseca postpartalno [63]. U usporedbi sa kirurškim liječenjem, konzervativno liječenje je povezano sa značajnom povećanom incidencijom inducirano porođaja i prijevremenog porođaja sa potrebnom intenzivnom njegom neonatusa [59]. Također je incidencija spontanog pobačaja od 12% u prvom trimestru povezana sa konzervativnim liječenjem simptomatske kolelitijaze [2]. Fetalni mortalitet je viši poslije konzervativnog liječenja nego poslije laparoskopske kolecistektomije [62]. Prednosti kirurškog liječenja su:

- Manja konzumacija lijekova
- Manje provedenih dana u bolnici
- Niža incidencija potencijalno životno ugrožavajućih komplikacija kao što su perforacija, bilijarna sepsa i peritonitis
- Niža incidencija bilijarnog pankreatitisa
- Niža incidencija spontanih pobačaja i prijevremenog poroda

9.3. Laparoskopska naspram otvorene kolecistektomije

Nema značajne razlike u maternalnom i fetalnom ishodu kad se uspoređuju otvorena i laparoskopska kolecistektomija. Dok laparoskopska kolecistektomija u trudnica osigurava sve prednosti laparoskopske kirurgije kao što su značajno smanjeno trajanje hospitalizacije, smanjena upotreba anestetika i brži oporavak prema regularnoj prehrani [47]. Smanjena manipulacija uterusom i otkrivanje druge moguće patologije u abdomenu su također prednosti laparoskopske kolecistektomije u trudnica [64]. Također je smanjena mogućnost postoperativne duboke venske tromboze zbog rane mobilizacije pacijenta. Kao i kod opće populacije, ako nije moguće izvršiti uspješno laparoskopsku kolecistektomiju, konverzija u otvorenu kolecistektomiju

je obavezna [65]. Kontraindikacije za laparoskopsku kirurgiju u trudnoći su u principu jednake kao i kod opće populacije [66]. Apsolutne kontraindikacije su:

- Hipovolemički šok, masivno krvarenje ili hemodinamska nestabilnost
- Teška kardiorespiratorna bolest
- Nekontrolirana koagulopatija

Relativne kontraindikacije su:

- Peritonitis
- Portalna hipertenzija
- Višestruke prijašnje operacije u abdomenu; opsežne intraabdominalne adhezije

10. KIRURŠKA TEHNIKA

10.1. Otvorena kolecistektomija

Dvije se kirurške incizije koriste u općoj populaciji pri izvođenju otvorene kolecistektomije:

- Desna supkostalna incizija
- Gornja medijana incizija

Obje incizije su dobro poznate i sama tehnika otvorene kolecistektomije se može naći u svakom udžbeniku abdominalne kirurgije. Kod trudnica je važno izbjeći ili smanjiti na najmanju moguću mjeru manipulaciju uterusom kako bi se izbjegla mogućnost kontrakcije uterusa, a time i mogući prijevremeni porod ili pobačaj, ovisno u kojem se trimestru izvodi operacija.

10.2. Laparoskopska kolecistektomija

Na počecima laparoskopske kirurgije, trudnoća je smatrana kao relativna kontraindikacija za laparoskopsku kolecistektomiju, uglavnom zbog nedostatka znanja o utjecaju CO₂ na fetus. Dok se danas smatra da su potencijalne prednosti laparoskopske kolecistektomije smanjena fetalna depresija zbog smanjene potrebe za postoperativnim opijatima, niži rizik od komplikacija kirurške rane, smanjena postoperativna maternalna hipoventilacija i niža incidencija prijevremenih kontrakcija uterusa [67].

10.2.1. Pneumoperitoneum

Uvođenje plina u peritoneum ima dvije neposredne posljedice:

- Povećanje intraabdominalnog tlaka
- Izmjena plinova do uspostave ravnoteže sa plinovima u krvi

Povećanje intraabdominalnog tlaka može smanjiti srčani minutni volumen na nekoliko načina koji uključuju neposrednu promjenu venske rezistencije u donjoj šupljaj veni, ukupne venske rezistencije i središnjeg sistemskog tlaka [68].

Također samo povećanje uterusa, u drugoj polovici trudnoće, pritiskom na donju šuplju venu smanjuje venski priljev. Kompresija uterusa na donju šuplju venu se može smanjiti na najmanju moguću mjeru blagim lateralnim pozicioniranjem majke tijekom operacije [69]. CO₂, koji se apsorbira iz peritoneuma, prvo uspostavlja plinsku ravnotežu sa plinovima u krvi, a produženim trajanjem operacije i sa skeletnim mišićima, visceralnim organima i na kraju sa kostima. Pacijenti koji su bili podvrgnuti produženoj laparoskopskoj operaciji, imaju rizik za razvoj postoperativne hiperkapnije i acidoze sve dok se višak CO₂ ne eliminira iz tkiva. Fiziološko smanjenje majčinog PaCO₂ tijekom trudnoće može biti važno za osiguravanje odgovarajuće CO₂ difuzije iz fetusa u majku. CO₂ pneumoperitoneum može uzrokovati maternalnu, pa time i fetalnu hiperkapniju zbog smanjene maternalne ventilacije i povećane transperitonealne CO₂ apsorpcije. CO₂ pneumoperitoneum uzrokuje progresivnu, ali i reverzibilnu, fetalnu hiperkapniju, acidozu i tahikardiju kada tlak pneumoperitoneuma prekorači 15 mmHg, a taj se efekt može smanjiti na najmanju moguću mjeru upotrebom niskog tlaka pneumoperitoneuma ili dušičnog oksida umjesto CO₂ [70]. Dušični oksid se sigurno koristi u ginekološkoj laparoskopiji, iako u prisustvu vodika i metana postaje zapaljiv tijekom elektrokirurških postupaka. Pogotovo kod visoko rizičnih majki za razvoj hiperkapnije (npr. kronična plućna bolest, pretilost) treba koristiti nizak tlak pneumoperitoneuma (12 mmHg ili niže) ili dušični oksid. Potvrđeno je da CO₂ pneumoperitoneum ima najmanji utjecaj na pacijenta i fetus kad je intraabdominalni tlak 15 mmHg ili niži [70, 71], a preporuka je da bude ispod 12 mmHg za najsigurnije izbjegavanje fetalne acidoze [72], dok neki autori koriste i 10 mmHg [21, 73]. Upotreba CO₂ pneumoperitoneuma u prvom trimestru je kontroverzna zbog nepoznatog utjecaja na razvoj fetusa, iako u dosadašnjim serijama kliničkih slučajeva nije bilo problema u razvoju fetusa [70, 73, 74, 75].

10.2.2. Treći trimestar

Preporuka je da se laparoskopska kolecistektomija izvodi u drugom trimestru zbog završene organogeneze i zato što je smanjen rizik od spontanog

pobačaja za razliku od prvog trimestra i smanjen je rizik od prijevremenog poroda za razliku od trećeg trimestra [62, 76, 77]. Poteškoće izvođenja laparoskopske kolecistektomije u trećem trimestru su smanjeni radni prostor zbog povećanog uterusa, rizik od ozljede uterusa i rizik od pretjerane manipulacije uterusom koji vodi prijevremenom porodu. Najteža komplikacija ozljede uterusa je gubitak fetusa zbog pneumoamniona, nastalog zbog nepažljivog uvođenja Veressove igle. Gravidni uterus, koji je blizu termina poroda, je jedina apsolutna indikacija za otvorenu kolecistektomiju jer je laparoskopska kolecistektomija tehnički neizvediva [62]. Specifičan su problem pacijenti sa indikacijom za elektivan ili hitni carski rez. Poslije carskog reza, ovisno o težini kolecistitisa, se odluči između otvorene i laproskopske operacije ili konzervativnog liječenja sa elektivnom kolecistektomijom poslije 6 tjedana konzervativnog liječenja. Affleck et al. su pokazali da je jednaka incidencija prijevremenog porođaja kod laparoskopske i otvorene kolecistektomije [64]. Većina autora navode sigurnim laparoskopski pristup u trudnica, uključujući i treći trimestar [62, 64, 76-78]. Upadhyay et al. su pokazali da se laparoskopska kirurgija može izvoditi do 34 tjedna gestacije [76]. Kod pacijenata sa fetusom potencijalno sposobnim za život, potrebno je dati kortikosteroide 24 sata preoperativno kako bi se ubrzalo sazrijevanje pluća.

10.2.3. Otvorena (Hasson) tehnika

SAGES preporučuje otvorenu tehniku za postavljanje inicijalnog porta, a u reviziji svojih smjernica iz 2007. smatra da se postavljanje prvog troakra može sigurno izvesti otvorenom (Hasson) tehnikom, Veressovom iglom i tehnikom optičkog troakra (Direct Vision Initial Ports) [79]. Kada se Veressova igla koristi za inicijalnu insuflaciju, sigurnim se smatra postavljanje u lijevi ili desni gornji kvadrant u medioklavikularnoj liniji, otprilike 1 do 3 cm ispod rebrenog luka [76, 80]. Nakon postavljanja inicijalnog 5mm troakra, koristi se 5 mm kamera za vizualni nadzor postavljanja ostalih troakara. Uobičajni umbilikalni port za kameru se postavlja nekoliko centimetara cefalično iznad fundusa gravidnog uterusa, što je obično supraumbilikalna pozicija u medijanoj liniji.

10.2.4. Laparolift

Neki autori koriste laparoskopsku tehniku bez upotrebe pneumoperitoneuma kako bi izbjegli mogući utjecaj CO₂ na fetus [81]. Ova metoda nije dobro prihvaćena u trudnoći, kao ni u općoj populaciji.

11. PERIOPERATIVNA PRIPREMA

11.1. Intraoperativni CO2 monitoring

Kapnografiju treba koristiti za intraoperativni CO2 monitoring tijekom laparoskopije kod trudnica zbog potencijalno štetnog utjecaja acidoze na fetus, iako do sada nije zabilježen slučaj fetalne acidoze inducirane abdominalnom insuflacijom CO2 [74, 82]. Inicijalno se raspravljalo o arterijskom monitoringu ugljikova dioksida (PaCO2) iz majčine krvi naspram ETCO2 (end-tidal CO2) monitoringa, ali se pokazalo da manje invazivna kapnografija odgovarajuće prikazuje maternalni acidobazni status [83]. Nekoliko velikih studija je potvrdilo sigurnost i efikasnost ETCO2 mjerenja u trudnica što je učinilo arterijsku plinsku analizu nepotrebnom [64, 84, 85].

11.2. Fetalni srčani monitoring

Fetalni srčani monitoring treba učiniti pre- i postoperativno u okolnostima hitne abdominalne kirurgije tijekom trudnoće. Iako je ultrazvučni intraoperativni fetalni srčani monitoring nekad smatran najboljom metodom za otkrivanje fetalnog distresa tijekom laparoskopije, nisu zabilježene abnormalnosti fetalne srčane frekvencije u literaturi [8, 61]. Lu et al. su ustanovili da je kardiokografija varijabilno učinkovita na insufliranom abdomenu [59], pa je preporuka samo pre- i postoperativni monitoring fetalne srčane frekvencije [64, 85]. Intraoperativno se koristi uobičajeni anesteziološki monitoring kao što je kontinuirana maternalna pulsna oksimetrija, ETCO2, elektrokardiografija, mjerenje maternalne srčane frekvencije i krvnog tlaka. U visoko rizičnim trudnoćama moguće je izvesti transvaginalni fetalni srčani monitoring jer transabdominalni srčani monitoring nije tehnički izvediv u uznapredovalim trudnoćama tijekom laparoskopije [73].

11.3. Tromboprofilaksa

Mnogo čimbenika može postoperativno promijeniti razinu citokina, a time i koagulaciju. Ti čimbenici su vrsta operacije, vrsta anestezije, trajanje operacije i upotreba alogene ili autogene transfuzije [86, 87]. Hiperkoagulabilnost je manja u laparoskopskoj kolecistektomiji nego u otvorenoj kolecistektomiji [88]. Laparoskopska kirurgija je povezana sa manjom učestalošću tromboembolijskih komplikacija usprkos pneumoperitoneumu, koji smanjuje venski priljev i promiče vensku stazu što predisponira za duboku vensku trombozu [89]. Prednost laparoskopske kirurgije je i mogućnost rane mobilizacije pacijenta. Iako je u laparoskopskoj kirurgiji smanjena učestalost tromboembolijskih komplikacija, ona nije neznatna, pa je potrebna uobičajna tromboprofilaksa (nisko molekularni heparin, elastične čarape, intaroperativne pneumatske čarape i rana postoperativna mobilizacija) [90]. Trudnoća doprinosi hiperkoagulabilnosti. Gestacijski hormoni, posebno estrogen, tijekom trudnoće povećavaju sintezu faktora zgrušavanja, a povećanje gravidnog uterusa dovodi do intraabdominalne vaskularne staze [91]. U trudnoći je preporučena tromboprofilaksa kao i u općoj populaciji.

11.4. Tokoliza

Prema SAGES i EAES smjernicama preporučuje se tokoliza samo pri prisutnim uterinim kontrakcijama, a nikako za prevenciju uterinih kontrakcija. Korist tokolize za smirivanje uterusa je dvojbeni pri akutnom abdomenu i intraoperativnoj manipulaciji uterusom [92]. Pokazalo se da nema značajne razlike u fetalnom ishodu pri akutnom abdomenu kada je tokoliza upotrebljavana i kada nije, i također nema značajne razlike između različitih tokolitika [93]. Tokolitici, uz to što nisu uspjeli poboljšati fetalni ishod, imaju i ozbiljne maternalne i fetalne nuspojave, pogotovo ritodrin i inhibitori sinteze prostaglandina. Nuspojave ritodrina su maternalna i fetalna tahikardija, mučnina i povraćanje, što umanjuje vrijednost znakova akutnog abdomena. Inhibitori sinteze prostaglandina su odgovorni za konstrikciju duktusa arteriosusa, iako je opasnost za takav ishod minimalna pri upotrebi između 26 i 34 tjedna gestacije [94]. Također inhibitori sinteze prostaglandina mogu prikriti važne kliničke

parametre akutnog abdomena zbog svog antipiretskog i antiinflamatornog djelovanja. Tek kada pacijent sa simptomatskom kolelitijazom razvije prijevremene kontrakcije, onda je potrebna tokoliza [59].

11.5. Folna kiselina

Studije su pokazale da je moguća povezanost simptomatske kolelitijaze i/iliolecistitisa u trudnoći sa povećanim rizikom za razvoj defekta neuralne cijevi fetusa [95-97]. Ova hipoteza se temelji na tome da kronično stanje simptomatske kolelitijaze i/iliolecistitisa često uključuje i povišenu temperaturu, a povišena temperatura bi mogla imati važnu ulogu u razvoju defekta neuralne cijevi, što upućuje na važnost perikonceptcionalne suplementacije folnom kiselinom u trudnica sa simptomatskom kolelitijazom i/iliolecistitisom [95, 98].

12. SPECIFIČNA RAZMATRANJA

12.1. Simptomatska kolelitijaza u trudnica sa diabetes mellitusom

U studiji od Chiedozi et al. je utvrđen diabetes mellitus u 35,8 % trudnih pacijenata sa simptomatskom kolelitijazom, što je više od opće populacije sa bolešću bilijarnog sustava, u kojoj je utvrđen diabetes mellitus u samo 11,1% [99]. To može upućivati da pacijenti sa diabetes mellitusom imaju veću tendenciju za razvoj simptomatske kolelitijaze u trudnoći. Najvjerojatnije objašnjenje za tu povećanu učestalost je što pacijenti sa diabetesom češće traže medicinsku skrb za razliku od opće populacije jer su naučeni da diabetes ima tendenciju pogoršat mnoge teške bolesti i zbog same navike hospitalizaciji. Preporuka je izvesti laparoskopsku kolecistektomiju trudnoj diabetičarki sa simptomatskom kolelitijazom kao i kod svakog pacijenta [100].

12.2. Spontana perforacija bilijarnog trakta

Perforacija bilijarnog trakta je rijedak uzrok peritonitisa u trudnoći. Simptomi i znakovi bolesti su teško prepoznatljivi, posebno u trudnoći, što vodi kasnoj dijagnozi perforacije bilijarnog trakta. Kasna dijagnoza bolesti može završiti sa fatalnim posljedicama [101]. Jako je teško preoperativno postaviti dijagnozu, ali slobodna tekućina u abdomenu sa znakovima akutnog abdomena i povišeni jetreni enzimi trebaju pobuditi sumnju [102]. Abdominalna paracenteza je korisna u dijagnostici bilijarnog peritonitisa. Impakcija žučnog kamenca može dovesti do ozljede epitela i ishemije zbog distenzije žučnog mjehura, što dovodi do perforacije žučnog mjehura. Perforacija se događa na fundusu, koji je najudaljeniji od krvne opskrbe, ili rijeđe na vratu žučnog mjehura gdje je impaktiran kamenac [103]. Opstrukcija bilijarnih vodova vodi do povećanja intraduktalnog tlaka, pa do dilatacije bilijarnog stabla što dovodi do staze i infekcije, ascendirajućeg kolangitisa i intramuralne tromboze. Krajnji rezultat opstrukcije bilijarnih vodova je nekroza i perforacija duktusa koledokusa. Kirurško zbrinjavanje perforacije žučnog mjehura uključuje

kolecistektomiju, obilnu irigaciju i drenažu abdominalne šupljine [101]. Preporuka za kirurško zbrinjavanje perforacije duktusa koledokusa je kolecistektomija i dekompresija bilijarnog stabla T-drenažom kod malih perforacija. Kod velike duktalne disrupcije, potrebno je učiniti Roux-en-Y bilijarnoenteričnu anastomozu [104].

12.3. Kirurške specifičnosti u postpartalnom razdoblju

Tijekom trudnoće dolazi do promjena abdominalnog zida sa smanjenjem mišićnog tonusa i kožne elastičnosti, kako bi se prilagodio povećanju uterusa. Abdominalni zid ostaje olabavljen nekoliko tjedana postpartalno, vraćajući se za 6 do 7 tjedana u prvobitno stanje. Abdominalni rigiditet, obilježje akutnog abdomena, neće biti izražen u ranom puerperiumu. Broj leukocita od 20000-25000/mm³ nije neobičan u ranom puerperiumu, a eritrocitna sedimentacija može biti povišena na 50 do 60 mm/h. Sve to može prikriti kliničku sliku akutnog abdomena i dovest do odgađanja postavljanja kirurške dijagnoze. Pacijenti u postpartalnom periodu se još oporavljaju od trudnoće i porođaja, pa odvajanje od novorođenčeta i postporođajna emocionalna labilnost pogoduju povećanju fiziološkog stresa od bolesti. Upravo zbog toga je korist rane laparoskopije veća u pacijenata u postpartalnom razdoblju nego u općoj populaciji jer skraćuje dane hospitalizacije i vodi bržem oporavku. Jedinstvena kirurška specifičnost u postpartalnom razdoblju je nedavna abdominalna incizija zbog carskog reza. Tlak pneumoperitoneuma je limitiran na 10 mmHg u pacijenata podvrgnutih carskom rezu jer time preveniramo mehaničko naprezanje kirurške rane carskog reza [105].

13. PROGNOZA

13.1. Fetalni ishod

Placentalne i amnionske komplikacije se događaju u pacijenata podvrgnutih laparoskopskoj kolecistektomiji. Incidencija placentalnih i amnionskih komplikacija je statistički značajno viša kod kolecistektomije nego kod apendektomije u grupi pacijenata podvrgnutih laparoskopiji tijekom trudnoće [106], etiologija ove povezanosti nije jasna. Incidencija prijevremenog porođaja je 3,5% u pacijenata konzervativno liječenih u usporedbi sa 6% u pacijenata kirurški liječenih, dok je fetalni mortalitet u grupi pacijenata konzervativno liječenih 2,2%, a u grupi kirurški liječenih 1,2% [107].

13.2. Maternalni ishod

Prognoza poslije kolecistektomije tijekom trudnoće je odlična. Većina autora se izjašnjava da nema zabilježenog maternalnog mortaliteta poslije kolecistektomije, a najčešća komplikacija je infekcija kirurške rane [58]. U 6 izvješća sa 310 pacijenata, uspoređivano je konzervativno sa kirurškim liječenjem, svi su pacijenti inicijalno liječeni konzervativno, nije zabilježen maternalni mortalitet ni u jednoj grupi [107].

14. ZAHVALE

Iskreno zahvaljujem svom mentoru dr.sc. Goranu Augustinu na strpljenju, pomoći i korisnim savjetima kojima je omogućio izradu ovoga rada. Ovom prilikom želim zahvaliti mojim roditeljima, majci Ani i ocu Niki, koji su mi bili velika podrška tijekom mog školovanja.

15. LITERATURA

- [1] Gerdes MM, Boyden EA. The rate of emptying of human gallbladder in pregnancy. *Surg Gynecol Obstet.* 1938;66:145-56.
- [2] McKellar DP, Anderson CT, Boynton CJ, et al. Cholecystectomy during pregnancy without fetal loss. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;174:465-468.
- [3] Printen KJ, Ott RA. Cholecystectomy during pregnancy. *Am J Surg.* 1978;44:432-434.
- [4] Ko CW. Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2263-2268.
- [5] Kammerer W. Nonobstetric surgery during pregnancy. *Med Clin North Am.* 1979;63:1157-1164.
- [6] Elerding SC. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. *Am J Surg.* 1993;165:625-7.
- [7] Morrell DG, Mullins JR, Harrison PB. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy in symptomatic patients. *Surgery.* 1992;112:856-859.
- [8] Graham G, Baxi L, Tharakan T. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy: a case series and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53:566-574.
- [9] Ghumman E, Barry M, Grace PA. Management of gallstones in pregnancy. *Br J Surg.* 1997;84:1646-1650.
- [10] Wishner JD, Zolfaghari D, Wohlgemuth SD, et al. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. A report of 6 cases and review of the literature. *Surg Endosc.* 1996;10:314-318.
- [11] Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P, et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors and natural history. *Ann Intern Med.* 1993;119:116-120.
- [12] Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, et al. Pregnancy and cholelithiasis: Pathogenesis and natural course of gallstone diagnosed in early puerperium. *Hepatology.* 1993;17:1-4.
- [13] Davis A, Katz VL, Cox R. Gallbladder disease in pregnancy. *J Reprod Med.* 1995;40:759-762.
- [14] Basso L, McCollum PT, Dariling MRN, et al. A study of cholelithiasis during pregnancy and its relationship with age, parity, menarche, breastfeeding, dysmenorrhea, oral contraception and a maternal history of cholelithiasis. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;175:41-46.
- [15] Hill LM, Johnson CE, Lee RA. Cholecystectomy in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1975;46:291-293.
- [16] Scott LD. Gallstone disease and pancreatitis in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992;21:803-195.
- [17] Jarvinen HJ, Hastbacka J. Early cholecystectomy for acute cholecystitis: A prospective randomized study. *Ann Surg.* 1980;191:501-505.
- [18] Rambal S, Manhas K, Sharma S, Gupta S. Ultrasound evaluation of gallbladder disease in pregnancy. *JK Sci.* 2001;3:78-83.
- [19] Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology.* 2000;31:299-303.
- [20] Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 1991;20:1-19.
- [21] Sungler P, Heinerman PM, Steiner H, et al. Laparoscopic cholecystectomy and interventional endoscopy for gallstone complications during pregnancy. *Surg Endosc.* 2000;14:267-271.

- [22] Behar J. Clinical aspects of gallbladder motor function and dysfunction. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999;1:91-4.
- [23] Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, Palasciano G, van Erpecum KJ, Moschetta A, Wang DQ-H. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology*. 2008;47:2112-2126.
- [24] Everson GT, McKinley C, Kern F Jr. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest*. 1991;87:237-246.
- [25] Duan LP, Wang HH, Ohashi A, Wang DQ-H. Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc1l1 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:G269-G276.
- [26] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232:34-47.
- [27] Ness GC, Zhao Z, Wiggins L. Insulin and glucagon modulate hepatic 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase activity by affecting immunoreactive protein levels. *J Biol Chem*. 1994;269:29168-29172.
- [28] Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest*. 1979;64:1309-1319.
- [29] Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1981;304:1396-1398.
- [30] Gielkens HA, Lam WF, Coenraad M, Frolich M, van Oostayen JA, Lamers CB, Masclee AA. Effect of insulin on basal and cholecystokinin-stimulated gallbladder motility in humans. *J Hepatol*. 1998;28:595-602.
- [31] Stone BG, Gavaler JS, Belle SH, et al. Impairment of gallbladder emptying in diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1988;95:170-176.
- [34] Sweeney G, Klip A. Mechanisms and consequences of Na⁺,K⁺ pump regulation by insulin and leptin. *Cell Mol Biol*. 2001;47:363-372.
- [33] Nakeeb A, Comuzzie AG, Al-Azzawi H, et al. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:940-948.
- [34] Chen Q, Amaral J, Biancani P, Behar J. Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity. *Gastroenterology*. 1999;116:678-685.
- [35] Gangwar R, Dayal M, Dwivedi M, Ghosh UK. Gallbladder disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2011; 61:57-61.
- [36] Augustin G, Majerovic M. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;131:4-12.
- [37] DeVore GR. Acute abdominal pain in the pregnant patient due to pancreatitis, acute appendicitis, cholecystitis, or peptic ulcer disease. *Clin Perinatol*. 1980;7:349-369
- [38] Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol*. 1998;41:597-605.
- [39] Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;55:231-235.
- [40] Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23:549-564.
- [41] Morali GA, Braverman DZ. Abnormal liver enzymes and ketonuria in hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:303-305.
- [42] Reichert JA, Valle RF. Fitz-Hugh-Curtis syndrome. *J Am Med Assoc*. 1976;236:266-8.
- [43] Van den Broe NR, Letsky EA. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108:1164-1167.

- [44] Deutchman ME, Connar P, Hahn RG, Rodney WM. Maternal gallbladder assessment during obstetric ultrasound; results, significance and technique. *J Fam Pract.* 1994;39:33-7.
- [45] Anderson JC, Harned RK. Grey scale ultrasonography of the gallbladder. An evaluation of accuracy and report of additional ultrasound signs. *AJR Am J Roentgenol.* 1977;129:975-7.
- [46] Lee SP, Maher K, Nicholls JF. Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology.* 1988;94:170-176.
- [47] Curet MJ, Allen D, Josloff RK, et al. Laparoscopy during pregnancy. *Arch Surg.* 1996;131:546-550; discussion 550-551.
- [48] Muench J, Albrink M, Serafini F, et al. Delay in treatment of biliary disease during pregnancy increases morbidity and can be avoided with safe laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg.* 2001;67:539-542; discussion 542-543.
- [49] Lockwood C, Stiller RJ, Bolognese RJ. Maternal total parenteral nutrition in chronic cholecystitis. A case report. *J Reprod Med.* 1987;32:785-788.
- [50] Smith JR, Friedell ML, Cheatham ML, et al. Peripherally inserted central catheters revisited. *Am J Surg.* 1998;176:208-211.
- [51] Ward A, Brogden R, Heel R, et al. Ursodeoxycholic acid: A review of its pharmacologic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1984;27:95-131.
- [52] Tsumura H, Ichikawa T, Hiyama E, et al. An evaluation of laparoscopic cholecystectomy after selective percutaneous transhepatic gallbladder drainage for acute cholecystitis. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:839-844.
- [53] Allmendinger N, Hallisey M, Ohki SK, et al. Percutaneous cholecystostomy treatment of acute cholecystitis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86:653-654.
- [54] van der Linden W, Sunzel H. Early versus delayed operation for acute cholecystitis. A controlled clinical trial. *Am J Surg.* 1970;120:7-13.
- [55] Lo CM, Liu CI, Fan ST, et al. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Am Surg.* 1998;227:461-467.
- [56] Kum CK, Eypasch E, Lefering R, et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: is it really safe? *World J Surg.* 1996;20:43-49.
- [57] Yamashita Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:91-97.
- [58] Chiappetta Porras LT, Nápoli ED, Canullán CM, et al. Minimally invasive management of acute biliary tract disease during pregnancy. *HPB Surg.* 2009;2009:829020.
- [59] Lu EJ, Curet MJ, El-Sayed YY, Kirkwood KS. Medical versus surgical management of biliary tract disease in pregnancy. *Am J Surg.* 2004;188:755-9.
- [60] Al-Akeely MH. Management of complicated gallstone disease during pregnancy. *Saudi J Gastroenterol.* 2003;9:135-138.
- [61] Glasgow RE, Visser BC, Harris HV, et al. Changing management of gallstone disease during pregnancy. *Surg Endosc.* 1998;12:241-246.
- [62] Jelin EB, Smink DS, Vernon AH, Brooks DC. Management of biliary tract disease during pregnancy: a decision analysis. *Surgical Endoscopy.* 2008;22:54-60.
- [63] Veerappan A, Gawron AJ, Soper NJ, Keswani RN. Delaying cholecystectomy for complicated gallstone disease in pregnancy is associated with recurrent postpartum symptoms. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1953-9.
- [64] Affleck DG, Handrahan DL, Egger MJ, et al. The laparoscopic management of appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. *Am J Surg.* 1999;178:523-529.
- [65] Lanzafame RJ. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. *Surgery.* 1995;114:627- 633.

- [66] Hart RO, Tamadon A, Fitzgibbons RJ Jr, Fleming A. Open laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. *Surg Laparosc Endosc.* 1993;3:13-16.
- [67] Barone JE, Bears S, Chen S, et al. Outcome study of cholecystectomy during pregnancy. *Am J Surg.* 1999;177:232-236.
- [68] Nezhat FR, Tazuke S, Nezhat CH, et al. Laparoscopy During Pregnancy: A Literature Review. *JSLS.* 1997;1:17-27.
- [69] Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effects of increased intra-abdominal pressure. *J Surg Res.* 1981;30:249-255.
- [70] Hunter JG, Svanstrom L, Thornburg K. Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in the pregnant ewe model. *Surg Endosc.* 1995;9:272-279.
- [71] Curet MJ, Vogt DA, Schob O, et al. Effects of CO₂ pneumoperitoneum in pregnant ewes. *J Surg Res.* 1996;63:339-344.
- [72] SAGES Committee on Standards of Practice. Guidelines for laparoscopic surgery during pregnancy. *Surg Endosc.* 1998;12:189-190.
- [73] Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy: review of anesthetic management, surgical considerations. *Surg Endosc.* 1996;10:511-515.
- [74] Soper NJ, Hunter JG, Petrie RH. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. *Surg Endosc.* 1992;6:115-117.
- [75] Schwartzberg BS, Conyers JA, Moore JA. First trimester of pregnancy laparoscopic procedures. *Surg Endosc.* 1997;11:1216-1217.
- [76] Upadhyay A, Stanten S, Kazantsev G, et al. Laparoscopic management of non-obstetric emergency in the third trimester of pregnancy. *Surg Endosc.* 2007;21:1344-1348.
- [77] Holthausen UH, Mettler L, Troidl H. Pregnancy: a contraindication? *World J Surg.* 1999;23:856-862.
- [78] Sen G, Nagabushan JS, Joypaul V. Laparoscopic cholecystectomy in third trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22:556-557.
- [79] SAGES guidelines for laparoscopic surgery during pregnancy. SAGES publication 0023. Accessed at http://www.sages.org/sg_pub23.html.
- [80] Lemaire BMD, Vanerp WFM. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Surg Endosc.* 1997;11:15-18.
- [81] Iafrati MD, Yarnell R, Schwaitzberg SD. Gasless laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. *J Laparoendosc Surg.* 1995;5:127-130.
- [82] Comitalo JB, Lynch D. Laparoscopic cholecystectomy in the pregnant patient. *Surg Laparosc Endosc.* 1994;4:268-271.
- [83] Bhavani-Shankar K, Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Arterial to end-tidal carbon dioxide pressure difference during laparoscopic surgery in pregnancy. *Anesthesiology.* 2000;93:370-373.
- [84] Fatum M, Rojansky N. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56:50-59.
- [85] Rollins MD, Chan KJ, Price RR. Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy: a new standard of care. *Surg Endosc.* 2004;18:237-241.
- [86] Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, et al. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 1994;72:280-285.
- [87] Avall A, Hyller M, Bengtson JP, et al. Postoperative inflammatory response after autologous and allogenic blood transfusion. *Anesthesiology.* 1997;87:511-516.
- [88] Prisco D, De Gaudio AR, Carla R, et al. Videolaparoscopic cholecystectomy induces a hemostasis activation of lower grade than does open surgery. *Surg Endosc.* 2000;14:170-174.
- [89] Jorgensen JO, Nanel K, Lalak NJ, et al. Thromboembolic complications of laparoscopic cholecystectomy. *Br Med J.* 1993;306:518-519.

- [90] Tsiminikakis N, Chouillard E, Tsigris C, et al. Fibrinolytic and coagulation pathways after laparoscopic and open surgery: a prospective randomized trial. *Surg Endosc*. 2009;23:2762-2769.
- [91] Stirling Y, Woolf L, North WR, et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 1984;52:176-182.
- [92] Caritis SN, Darby M, Chan LC. Pharmacological treatment of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 1988;635-665.
- [93] El-Amin Ali M, Yahia Al-Shehri M, Zaki ZM, et al. Acute abdomen in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;62:31-36.
- [94] Moise KJ. The effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction secondary to maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:1350.
- [95] Czeizel AE, Ács N, Bánhidý F, et al. Primary prevention of congenital abnormalities due to high fever related maternal diseases by antifever therapy and folic acid supplementation. *Curr Women's Health Rev*. 2007;3:1–15.
- [96] Ács N, Bánhidý F, Puho EH, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res (Part A)*. 2005;73:989-996.
- [97] Czeizel AE, Puhó HE, Ács N, et al. Delineation of a multiple congenital abnormality syndrome in the offspring of pregnant women affected with high fever-related disorders: a population-based study. *Cong Anom (Kyoto)*. 2008;48:158-166.
- [98] Ács N, Bánhidý F, Puho EH, Czeizel AE. Possible association between symptomatic cholelithiasis-complicated cholecystitis in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring - A population-based case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146:152-155.
- [99] Chiedozi LC, Al Hady FH. Antimicrobial prophylaxis for cholecystectomy in diabetes. *Ann Saudi Med*. 1993;13:498-500.
- [100] Ikard RW. Gallstones, cholecystitis and diabetes. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;171:528-532.
- [101] Petrozza JC, Mastrobattista JM, Monga M. Gallbladder perforation in pregnancy. *Am J Perinatol*. 1995;12:339-341.
- [102] O'Neill A, O'Sullivan MJ, McDermott E. Spontaneous common bile duct rupture in a pregnant female – A rare cause of peritonitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142:81–87.
- [103] Roslyn J, Busuttil RW. Perforation of the gallbladder: a frequently mismanaged condition. *Ann Surg*. 1954;140:266-267.
- [104] Rege SA, Lambe S, Sethi H, et al. Spontaneous common bile duct perforation in adult: a case report and review. *Int Surg*. 2002;87:81-82.
- [105] Diettrich NA, Kaplan G. Surgical considerations in the contemporary management of biliary tract disease in the postpartum period. *Am J Surg*. 1998;176:251-253.
- [106] Chung JC, Cho GS, Shin EJ, et al. Clinical outcomes compared between laparoscopic and open appendectomy in pregnant women. *Can J Surg*. 2013;56:341-6.
- [107] Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg*. 2008;196:599-608.

17. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Dejan Blažević

Datum rođenja: 14.12.1989.

Mjesto rođenja: Brčko, BiH

OBRAZOVANJE:

2008. – 2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2004. – 2008. Opća gimnazija, Srednja škola Sesvete, Zagreb

1996. – 2004. Osnovna škola Luka, Sesvete, Zagreb

STRANI JEZICI:

Aktivno se služim engleskim i njemačkim.